

学位論文の要旨

The maximum chemiluminescence intensity predicts
severe neutropenia in gemcitabine-treated patients with
pancreatic or biliary tract cancer

(Maximum chemiluminescence intensityは膵胆道癌に対するゲムシタビン
療法における重症好中球減少症を予測する)

Koki Goto

後藤 晃紀

Department of Gastroenterological Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine,
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員：遠藤 格 教授)

学位論文の要旨

The maximum chemiluminescence intensity predicts severe neutropenia in gemcitabine-treated patients with pancreatic or biliary tract cancer

(Maximum chemiluminescence intensityは膵胆道癌に対するゲムシタビン療法における重症好中球減少症を予測する)

<https://doi.org/10.1007/s00280-018-3685-6>

【背景・目的】

進行膵癌や進行胆道癌は非常に予後が悪い疾患で、外科的根治切除が長期生存を期待できる唯一の治療法であるが、治癒切除後も再発率は極めて高い(Hackert et al., 2009). これは画像上遠隔転移がないと診断された症例にも、画像で検出されない微小転移が全身に及んでいるためと考えられる(Berlin et al., 2009, Witzigmann et al., 2006). 近年化学療法の進歩に伴い、ゲムシタビンと S-1 を併用した GS 療法による、脈管浸潤を伴う Borederline Resectable (BR) 膵癌に対する術前化学(放射線)療法 (Neoadjuvant chemo(radio)therapy: NAC (RT)) の有用性 (Sho et al., 2013, Murakami et al., 2017), また GS 療法による胆道癌に対する術後補助化学療法の有用性 (Kato et al., 2013, Walker et al., 2014), さらにゲムシタビン単剤による術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy: NAC) の有用性 (Kobayashi et al., 2017) が、安全かつ有効であったと報告された. 教室では進行膵癌と進行胆道癌に対し、治癒切除後治療成績向上を目的として GS 療法による NAC (RT) を行ってきた. しかし GS 療法では、Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0) で Grade3 以上の重症好中球減少症 (Severe Neutropenia; SN) の発生率が高く、休薬や薬剤投与量の減量を余儀なくされることもしばしばある. その頻度は 62.2% であったと報告されている (Ueno et al., 2013) が、その臨床的重要性にも関わらず、

臨床的に SN を予知する方法はなかった。今回、進行膵癌や進行胆道癌に対して、GS 療法による NAC(RT) 中に SN を発生する予測因子を検索することを目的とした。

【対象及び方法】

教室で 2013 年 6 月から 2015 年 12 月までに進行膵癌と進行胆道癌に対し NAC(RT) を行い、完遂した 64 例を対象とした。SN の定義は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0) で Grade3 以上の好中球数減少とした。NAC(RT) 前の免疫・栄養状態の指標として疫学的項目の他に、Maximal chemiluminescence intensity (CImax)、好中球数、IL-6、CRP、補体(C3, C4)、血清補体価(CH50)、PNI(小野寺)を測定し、SN 発生群と SN 非発生群で値を比較することで、SN 発生危険因子を統計学的に検討した。

【結果】

性別は男/女=36/28 例、年齢は中央値 71 (39-85) 歳、原疾患は膵癌/胆道癌=50/14 例で、SN は 39 例 (60.9%) に発生した。SN は治療開始後 15 (10-36) 日で発生し、全例で放射線治療中ではなく化学療法施行中に発生した。SN 発生群 39 例と非発生群 25 例のゲムシタビン相対容量強度中央値は 65.0%, 75.0% ($p=0.035$) と、発生群で有意に低かった。SN 発生の危険因子は単変量解析では CImax 低値 ($p=0.006$)、好中球数低値 ($p=0.017$)、CRP 低値 ($p=0.028$)、IL-6 低値 ($p=0.014$)、C3 低値 ($p=0.018$)、血清補体価低値 ($p=0.011$) であった。単変量解析で有意差のあった 6 項目を用いて行った多変量解析では CImax 低値が唯一の独立した重症好中球減少症発生の危険因子であった (Odds 比=0.248, 95%CI=0.073-0.850, $p=0.026$)。ROC 解析では AUC=0.704 で、カットオフ値を 46000(Relative light unit; RLU)/s とすると感度 46.2%, 特異度 80.0% であった。

【結語】

今回の結果から、CImax という患者血中の好中球の最大活性を示すと考えられる値が低いことが、進行膵癌や進行胆道癌に対する GS 療法による NAC(RT) 中に重症好中球減少症が発生する独立した危険因子であることが示唆された。

【引用文献】

BERLIN, J., HOFFMAN, J. P. & REGINE, W. F. 2009. Editorial: combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus conference. *Ann Surg Oncol*, 16, 1757-9.

HACKERT, T., BUCHLER, M. W. & WERNER, J. 2009. Surgical options in the management of pancreatic cancer. *Minerva Chir*, 64, 465-76.

KATO, A., SHIMIZU, H., OHTSUKA, M., YOSHIDOME, H., YOSHITOMI, H., FURUKAWA, K., TAKEUCHI, D., TAKAYASHIKI, T., KIMURA, F. & MIYAZAKI, M. 2013. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol*, 20, 318-324.

KOBAYASHI, S., TOMOKUNI, A., GOTOH, K., TAKAHASHI, H., AKITA, H., MARUBASHI, S., YAMADA, T., TESHIMA, T., FUKUI, K., FUJIWARA, Y. & SAKON, M. 2017. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer. *Eur J Surg Oncol*, 43, 763-71.

MURAKAMI, Y., UEMURA, K., SUDO, T., HASHIMOTO, Y., KONDO, N., NAKAGAWA, N., TAKAHASHI, S. & SUEDA, T. 2017. Survival impact of neoadjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic carcinoma with arterial contact. *Cancer Chemother Pharmacol*, 79, 37-47.

SHO, M., AKAHORI, T., TANAKA, T., KINOSHITA, S., TAMAMOTO, T., NOMI, T., YAMATO, I., HOKUTO, D., YASUDA, S., KAWAGUCHI, C., NISHIOFUKU, H., MARUGAMI, N., ENOMONOTO, Y., KASAI, T., HASEGAWA, M., KICHIKAWA, K. & NAKAJIMA, Y. 2013. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 20, 197-205.

UENO, H., IOKA, T., IKEDA, M., OHKAWA, S., YANAGIMOTO, H., BOKU, N., FUKUTOMI, A., SUGIMORI, K., BABA, H., YAMAO, K., SHIMAMURA, T., SHO, M., KITANO, M., CHENG, A. L., MIZUMOTO, K., CHEN, J. S., FURUSE, J., FUNAKOSHI, A., HATORI, T., YAMAGUCHI, T., EGAWA, S., SATO, A., OHASHI, Y., OKUSAKA, T. & TANAKA, M. 2013. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally

advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol*, 31, 1640-8.

WALKER, E. J., SIMKO, J. P., NAKAKURA, E. K. & KO, A. H. 2014. A patient with cholangiocarcinoma demonstrating pathologic complete response to chemotherapy: exploring the role of neoadjuvant therapy in biliary tract cancer. *J Gastrointest Oncol*, 5, E88-95.

【論文目録】

I 主論文

The maximum chemiluminescence intensity predicts severe neutropenia in gemcitabine-treated patients with pancreatic or biliary tract cancer.

Goto K., Matsuyama R., Suwa Y., Arisaka S., Kadokura T., Sato M., Mori R., Kumamoto T., Taguri M., Endo I:

Cancer Chemotherapy and Pharmacology. Doi: 10.1007/s00280-018-3685-6, 2018

II 副論文

なし

III 参考文献

IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis.

Suwa Y., Matsuyama R., Goto K., Kadokura T., Sato M., Mori R., Kumamoto T., Taguri M., Miyasho T., Endo I:

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 24(2): 81-88, 2017